

COMUNICACIONES BREVES

Hipertensión pulmonar asociada a infección por VIH: revisión de 4 casos

M. Ángeles Martínez Torres, Ricardo Pavón Jiménez, Juan Corzo Delgado^a y Luis Pastor Torres

Servicio de Cardiología. ^aServicio de Enfermedades infecciosas. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Diversas enfermedades cardiorrespiratorias pueden complicar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La hipertensión pulmonar primaria es una rara entidad clínica que conlleva un mal pronóstico. Describimos este síndrome en 4 pacientes positivos para el VIH estudiados en nuestro hospital.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Virus. Sida.

Pulmonary Hypertension Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: a Review of 4 Cases

Several cardiorespiratory diseases can complicate human immunodeficiency virus (HIV) infection. Primary pulmonary hypertension is a rare clinical disorder with a poor prognosis. We describe this syndrome in four HIV-positive patients who were examined in our hospital.

Key words: Pulmonary hypertension. Virus. Autoimmune deficiency syndrome.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Actualmente es conocido que la hipertensión pulmonar puede complicar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La incidencia de hipertensión pulmonar primaria en pacientes positivos para el VIH es desconocida, si bien puede ser superior a 0,5%, comparada con la incidencia del 0,02% en la población general. Desde 1987 se han publicado 131 casos de hipertensión pulmonar asociada a infección por VIH¹. Un total de 76 pacientes presentaban hipertensión pulmonar primaria². Entre los 76 casos, el 61,8% son varones, mientras que existe un ligero predominio de mujeres entre los casos de hipertensión pulmonar primaria no asociada a infección por VIH, de 1,7:1, aproximadamente.

Los hallazgos clínicos e histopatológicos de esta entidad no difieren de los descritos en la hipertensión pulmonar primaria clásica. El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha clínica y una cuidadosa evaluación para excluir causas de hipertensión pulmonar secundaria en pacientes con infección por el VIH. Son conocidos algunos factores de riesgo de desarrollo de

hipertensión pulmonar asociados a la infección por el VIH, incluyendo el uso de drogas por vía parenteral, la hepatopatía crónica y las alteraciones de la coagulación con fenómenos embólicos.

La patogenia de la hipertensión pulmonar primaria en estos pacientes positivos para el VIH es desconocida. Se especula que el virus podría actuar a través de la liberación de mediadores.

Describimos 4 casos de hipertensión pulmonar primaria en pacientes con infección por el VIH que fueron ingresados en nuestro centro en los últimos 3 años.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 30 años de edad, con antecedentes personales de tabaquismo y consumidor ocasional de marihuana. El paciente ingresó por dolor centrotorácico y disnea de esfuerzo desde hacía una semana.

En el momento del ingreso presentaba buen estado general, sin cianosis. La auscultación cardíaca reveló un soplo sistólico II/VI en el foco tricuspídeo, un soplo sistólico más rudo en el foco aórtico, un segundo ruido desdoblado con aumento del componente pulmonar y un cuarto ruido. La auscultación pulmonar era normal.

El electrocardiograma revelaba la existencia de ritmo sinusal, crecimiento auricular derecho y signos de hipertrofia ventricular (fig. 1).

Correspondencia: Dra. M.A. Martínez Torres. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Ctra. Cádiz, s/n. Sevilla. Correo electrónico: angiefr@teleline.es

Recibido el 25 de mayo de 2001. Aceptado el 6 de noviembre de 2001.

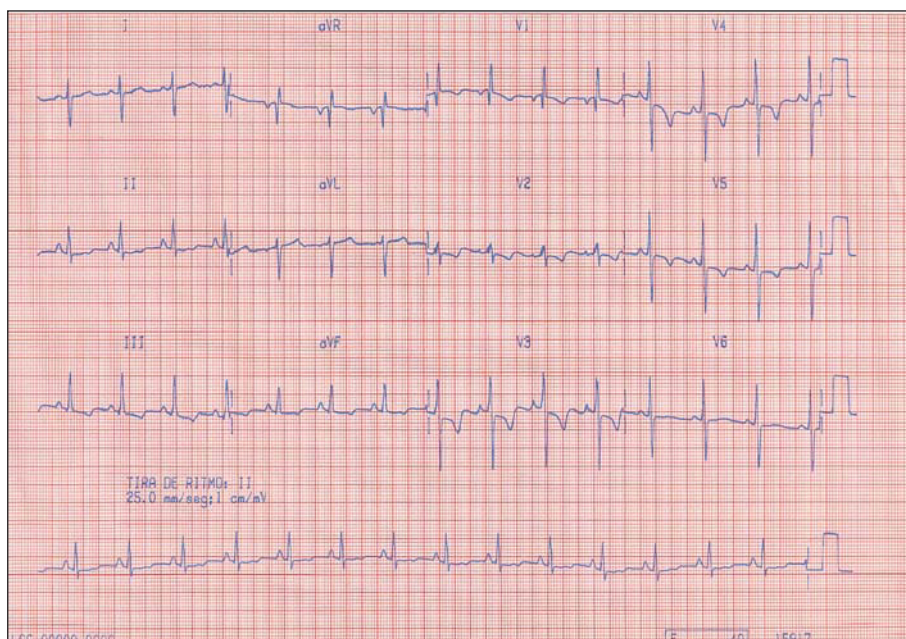


Fig. 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones de un paciente con hipertensión pulmonar.

La radiografía de tórax puso de manifiesto un crecimiento de las cavidades cardíacas derechas, sin protrusión del tronco de la arteria pulmonar ni de las arterias pulmonares principales. La silueta cardíaca era de morfología ovoide, con un pedículo estrecho. No se apreciaron signos evidentes de hipertensión pulmonar. La analítica y el hemograma eran normales.

En la ecocardiografía transtorácica se observaba dilatación de la aurícula derecha, protrusión del septo interauricular hacia la aurícula izquierda, dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho con diámetro telediastólico de 38 mm y pared libre de 8 mm. Se apreciaba insuficiencia tricuspídea moderada. La presión arterial sistólica estimada era de 86 mmHg. Las válvulas izquierdas eran normales, así como también la función ventricular.

Se realizó cateterismo cardíaco en el que no se observaron lesiones obstructivas en el árbol arterial coronario. Transcurridos 7 meses, el paciente fue reingresado por los mismos síntomas. En el ecocardiograma transtorácico se observó una dilatación importante del ventrículo derecho (DTDVD: 42 mm), así como un ventrículo izquierdo de tamaño normal. La dilatación de la aurícula derecha era de 75 mm. Se observó una insuficiencia tricuspídea que permitió estimar la presión sistólica pulmonar en 86 mmHg. Se apreciaba un derrame pericárdico ligero. En la gammagrafía de perfusión pulmonar no se objetivaron defectos segmentarios sugestivos de tromboembolismo pulmonar. El paciente falleció de parada cardíaca a los 3 días del ingreso.

La necropsia demostró unos pulmones de coloración violácea, sin crepitación y congestivos, que pesaban 650 g. El corazón pesaba 480 g, con un aumento de cavidades derechas. La arteria pulmonar presentaba

depósitos ateromatosos que alcanzaban hasta las ramas principales. El hígado y el bazo tenían un aspecto congestivo y se acompañaban de escaso líquido ascítico. En la descripción microscópica pulmonar el dato más llamativo era la presencia de lesiones plexiformes, con múltiples canales vasculares junto a fibrosis de la pared de la arteria pulmonar. No existía trombosis arterial.

Durante la autopsia se realizó serología de VIH y de hepatitis, siendo resultados positivos para VIH y hepatitis C.

Caso 2

Varón de 38 años, con antecedentes de infección por el VIH (diagnosticada en 1997), hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C y por virus de la hepatitis B y delta, en fase de cirrosis hepática. En abril de 1997 ingresó por presentar disnea, malestar general y palpitations. En la exploración física se objetivó buen estado general, con ausencia de fiebre. La auscultación cardíaca reveló tonos rítmicos y un soplo sistólico en el foco tricuspídeo de intensidad III/VI. En la auscultación pulmonar no se objetivaron hallazgos patológicos. El electrocardiograma puso de manifiesto la existencia de ritmo sinusal, bloqueo completo de la rama derecha y signos de hipertrofia ventricular derecha. En la radiografía de tórax se observaba una cardiomegalia a expensas de las cavidades derechas. La ecocardiografía transtorácica demostró una dilatación de las cavidades derechas (DTDVD: 50 mm). Se apreciaba la existencia de hipertrofia de ventrículo derecho. Se observó una insuficiencia tricuspídea moderada que permitió estimar la presión sistólica pulmonar en 73

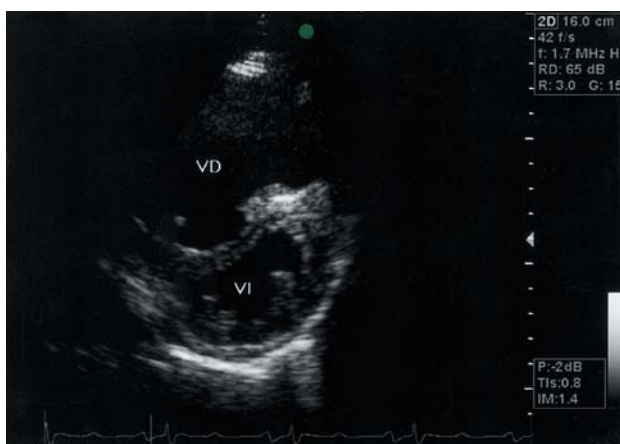


Fig. 2. Ecocardiograma transtorácico de un paciente con hipertensión pulmonar. Plano de eje corto paraesternal en el que se visualiza una dilatación del ventrículo derecho.

mmHg. La ecografía abdominal reveló hepatoesplenomegalia uniforme y una mínima cantidad de líquido ascítico perivisceral. Se realizó un cateterismo cardíaco derecho que reveló la presencia de hipertensión pulmonar precapilar, siendo la presión media de la arteria pulmonar de 45 mmHg en reposo y la resistencia vascular pulmonar de 609 dinas/cm².

Se instauró tratamiento con antagonistas del calcio que el paciente abandonó. Ingresó meses más tarde por una hemorragia digestiva alta en relación con varices esofágicas, falleciendo por insuficiencia hepática.

Caso 3

Varón de 69 años, diagnosticado de infección por el VIH, que en este ingreso presentó toxoplasmosis cerebral. Acudió al hospital por presentar disnea de esfuerzo de 4 meses de evolución. En la exploración se apreciaba un buen estado general, sin cianosis. La auscultación cardiorrespiratoria era normal. En los datos analíticos sólo destacó una anemia normocítica normocrómica. Los parámetros bioquímicos no indicaron alteraciones significativas.

En la radiografía de tórax se observaba una cardiomegalia global, un infiltrado intersticial bilateral y una redistribución vascular hacia los vértices pulmonares.

En la ecocardiografía se evidenció una dilatación de las cavidades derechas con DTDVD de 45 mm. Se apreció una insuficiencia tricuspídea que permitió calcular una presión sistólica pulmonar de 80 mmHg (fig. 2). Se realizó gammagrafía de perfusión pulmonar mediante la cual se descartó el tromboembolismo pulmonar. La espirometría realizada reflejó unos valores normales de flujos aéreos.

El paciente fue dado de alta con el diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada a la infección por VIH, e inició tratamiento con nifedipino. En controles ecocardiográficos posteriores (a los 2 meses) la presión sistólica pulmonar había descendido hasta 50 mmHg.

Caso 4

Mujer de 31 años de edad, fumadora y con infección por el VIH. Presentaba una serología negativa para hepatitis B y C. Fue ingresada por presentar tos seca y disnea a moderados esfuerzos, sin otra sintomatología.

En la radiografía de tórax se apreciaba un aumento del cono de salida de la arteria pulmonar. La ecocardiografía transtorácica reveló una dilatación de las cavidades derechas. Se observaba una ligera insuficiencia pulmonar y tricuspídea. La presión sistólica pulmonar calculada fue de 75 mmHg.

Entre los datos de laboratorio destacaba una discreta hipergammaglobulinemia policlonal. La espirometría demostró valores dentro de la normalidad.

Se realizó gammagrafía de perfusión pulmonar que reveló la ausencia de defectos segmentarios sugestivos de tromboembolismo pulmonar.

Fue dada de alta con tratamiento antirretroviral. Después de 2 años de seguimiento presentaba disnea a mínimos esfuerzos.

En la tabla 1 se exponen los antecedentes, los datos hemodinámicos y el tratamiento de los casos descritos.

DISCUSIÓN

El primer caso de hipertensión pulmonar asociada a la infección por el VIH fue descrito en 1987 por Kim y Factor³, en un paciente hemofílico que también padecía glomerulonefritis membranoproliferativa. Posteriormente, Goldsmith describió a 5 pacientes con infección por el VIH, hemofilia e hipertensión pulmonar⁴. Con

TABLA 1. Características de los 4 casos descritos de hipertensión pulmonar asociada a infección VIH

Caso	Factores de riesgo VIH	Estadio infección VIH	Recuento CD4/ l	Tratamiento realizado	Presión sistólica de arteria pulmonar	Tratamiento instaurado
1	UDVI	NC	NC	Ninguno	80 mmHg	Ninguno
2	UDVI	A-3	153	Ninguno	75 mmHg	Nifedipino
3	Heterosexual	C-3	81	Antirretroviral	80 mmHg	Nifedipino
4	Heterosexual	A-3	860	Antirretroviral	75 mmHg	Ninguno

UDVI: Uso de drogas por vía inhalatoria; NC: no conocido.

posterioridad se han publicado casos de pacientes que no padecían hemofilia que presentaban hipertensión pulmonar, llegándose a considerar que esta última estaba relacionada con la misma infección por el VIH.

La incidencia de hipertensión pulmonar primaria en pacientes positivos para el VIH no es bien conocida, si bien se ha descrito una incidencia mayor que en la población general. Entre los 76 casos descritos, la edad media es de 33 años. El mayor número de casos corresponde al sexo masculino (61,8%). En la revisión de casos publicados, el factor de riesgo para la infección por el VIH es el uso de drogas intravenosas en el 50% de los casos, el contacto homosexual en el 19,7%, la hemofilia en el 13,2%, el contacto heterosexual en el 9,2%, la transfusión sanguínea en el 3,9% y el contacto bisexual en el 1,3%².

La patogenia de la hipertensión pulmonar primaria en estos pacientes positivos para el VIH es desconocida. Se especula que el virus podría actuar a través de la liberación de mediadores. Las citocinas, en particular la endotelina 1, han sido implicadas en la patogenia de esta enfermedad⁵. La predisposición genética puede tener un papel en el desarrollo de hipertensión pulmonar en estos pacientes, dado que no se ha relacionado con el grado de inmunodepresión ni con el recuento de células CD4, y sólo una minoría de pacientes positivos para el VIH desarrollan hipertensión pulmonar. Se ha descrito una mayor prevalencia de HLA-DR6 y HLA-DR52 en pacientes infectados por el VIH con hipertensión pulmonar⁶.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar en estos pacientes VIH positivos requiere un alto grado de sospecha clínica. El síntoma principal es la disnea. Otros síntomas son los relacionados con la insuficiencia cardíaca derecha, el síncope, el dolor torácico y la tos no productiva. El estudio prospectivo realizado por Petitpretz⁷ comparó a un grupo de 20 pacientes positivos para el VIH que presentaban hipertensión pulmonar con 93 enfermos no infectados por el VIH que padecían hipertensión pulmonar primaria. Los 2 grupos diferían sólo en la edad (32 frente a 42 años, respectivamente), la clase funcional (clase III de la NYHA o clase IV: 50 frente a 75%, respectivamente) y el valor de la hipertensión pulmonar (presión media de la arteria pulmonar 50 ± 11 frente a 62 ± 15 mmHg, respectivamente). El pronóstico de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a la infección por el VIH es peor que el de los pacientes VIH positivos sin hipertensión pulmonar. La causa de muerte de estos enfermos es atribuible a la hipertensión pulmonar en el 81% de los casos, existiendo insuficiencia cardíaca derecha en el 76% de los casos y muerte súbita en el 20%. La muerte del paciente del caso 1 fue atribuida a la hipertensión pulmonar. Los síntomas de hipertensión pulmonar no son específicos en pacientes VIH positivos. El examen físico puede revelar signos de hipertensión pulmonar (aumento del componente pul-

monar del segundo ruido, cuarto ruido cardíaco, soplo de insuficiencia tricuspídea, etc.) o hallazgos de insuficiencia cardíaca derecha (edema, ascitis, hepatomegalia). La radiografía de tórax es anormal en el 84% de los casos, siendo frecuentes la cardiomegalia y la prominencia del tronco de la arteria pulmonar. El electrocardiograma demuestra la presencia de alteraciones en el 89% de los casos, siendo típicas la desviación del eje hacia la derecha y la hipertrofia ventricular derecha. La ecocardiografía es útil para descartar disfunción miocárdica, valvulopatía o enfermedad pericárdica. La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión es obligatoria para excluir el tromboembolismo pulmonar. Cuando el resultado no es concluyente debe considerarse la realización de una angiografía pulmonar. El estudio de la función pulmonar suele ser normal o revelar un ligero defecto restrictivo, con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Se ha descrito la obstrucción de las vías aéreas periféricas en casos de hipertensión pulmonar. La hiperinsuflación pulmonar sin obstrucción de las vías aéreas también se ha descrito en un paciente positivo para el VIH con hipertensión pulmonar. Se requiere la realización de un cateterismo cardíaco para confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar y guiar la terapia. La biopsia pulmonar no es considerada esencial para establecer el diagnóstico, aunque puede ser útil en casos individuales, especialmente cuando están presentes otras enfermedades pulmonares asociadas con la hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar secundaria al uso de drogas por vía intravenosa no puede ser excluida sin una biopsia pulmonar.

Entre los casos descritos, un paciente presentaba cirrosis hepática. Varios estudios han descrito la asociación entre hipertensión pulmonar e hipertensión portal, así como que el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar aumenta con la duración de la hipertensión portal⁸.

La terapéutica de elección de la hipertensión pulmonar asociada a la infección por el VIH es desconocida. El tratamiento con anticoagulantes orales y vasodilatadores está indicado y se ha relacionado con la supervivencia de pacientes con hipertensión pulmonar clásica⁹. Las similitudes clínicas, histopatológicas y hemodinámicas entre la hipertensión pulmonar asociada a la infección por el VIH y la hipertensión pulmonar clásica sugieren que los pacientes positivos para el VIH pueden beneficiarse, si existe respuesta al tratamiento, de una terapia crónica con vasodilatadores. La respuesta al vasodilatador es impredecible, incluso desfavorable, por lo que es obligado hacer un test agudo antes de iniciar el tratamiento⁹. Uno de nuestros pacientes descritos recibió tratamiento con antagonista del calcio, evidenciándose una mejoría clínica y del valor de la presión sistólica pulmonar durante el período de seguimiento.

El tratamiento con anticoagulación oral se ha utilizado en la hipertensión pulmonar relacionada con el VIH, aunque su efectividad es incierta. La terapia antirretroviral es frecuentemente usada en el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a VIH. Algunos autores recomiendan iniciar tratamiento antirretroviral en todos los pacientes positivos para el VIH con hipertensión pulmonar primaria, con independencia del recuento de CD4 y de la carga viral. Un estudio en pacientes positivos para el VIH tratados con agentes antirretrovirales demostró un descenso del gradiente de presión auriculoventricular derecho, frente al grupo de pacientes VIH no tratados¹⁰. Recientemente, un estudio describe una menor incidencia de afectación cardíaca, incluida la hipertensión pulmonar, en pacientes positivos para el VIH tratados con terapia antirretroviral altamente activa¹¹. La terapia con epoprostenol (prostaciclina) y bloqueadores de los canales de calcio ha demostrado tener una eficacia variable en diferentes series publicadas. Recientemente se ha descrito que la terapia aguda y a largo plazo con epoprostenol mejora el estado funcional y hemodinámico de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a infección por el VIH¹².

Debe destacarse que, desde una perspectiva clínica, es importante la búsqueda de causas no infecciosas de disnea en los pacientes con infección por el VIH. La aparición de síntomas cardiopulmonares no explicados en pacientes positivos para el VIH debe sugerir la presencia de hipertensión pulmonar. El desarrollo y la progresión de la hipertensión pulmonar no se relaciona con el estado de la infección por el VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta NJ, Khan I, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension. Analytic review of 131 cases. *Chest* 2000; 118:1133-41.
2. Pellicelli A, Barbaro G, Palmieri F, Girardi E, D'Ambrosio C, Rianda A, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV patients: a systematic review. *Angiology* 2001;52:31-41.
3. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987; 18:1293-6.
4. Goldsmith GH Jr, Baily RG, Brettler DB, Davidson WR Jr, Ballard JO, Driscoll TE, et al. Primary pulmonary hypertension in patients with classic hemophilia. *Ann Intern Med* 1988;108:797-9.
5. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:208-12.
6. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, Flaster ER, Sinha G, Zhang Y, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. An outcome determined by particular HLA classII alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1299-301.
7. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-7.
8. Murata K, Shimizu A, Takase K. Asymptomatic primary pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1997;32:102-4.
9. De la Calzada CS, Sánchez Sánchez V, Martín MT, Tello de Meneles R, Sánchez MA, Jiménez JD, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.
10. Opravil M, Pechére M, Speich R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-5.
11. Pugliese A, Isnardi D, Saini A, Scarabelli T, Raddino R, Torre D. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000;40:282-4.
12. Aguilar RV, Faber HW. Epoprostenol therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1846-50.